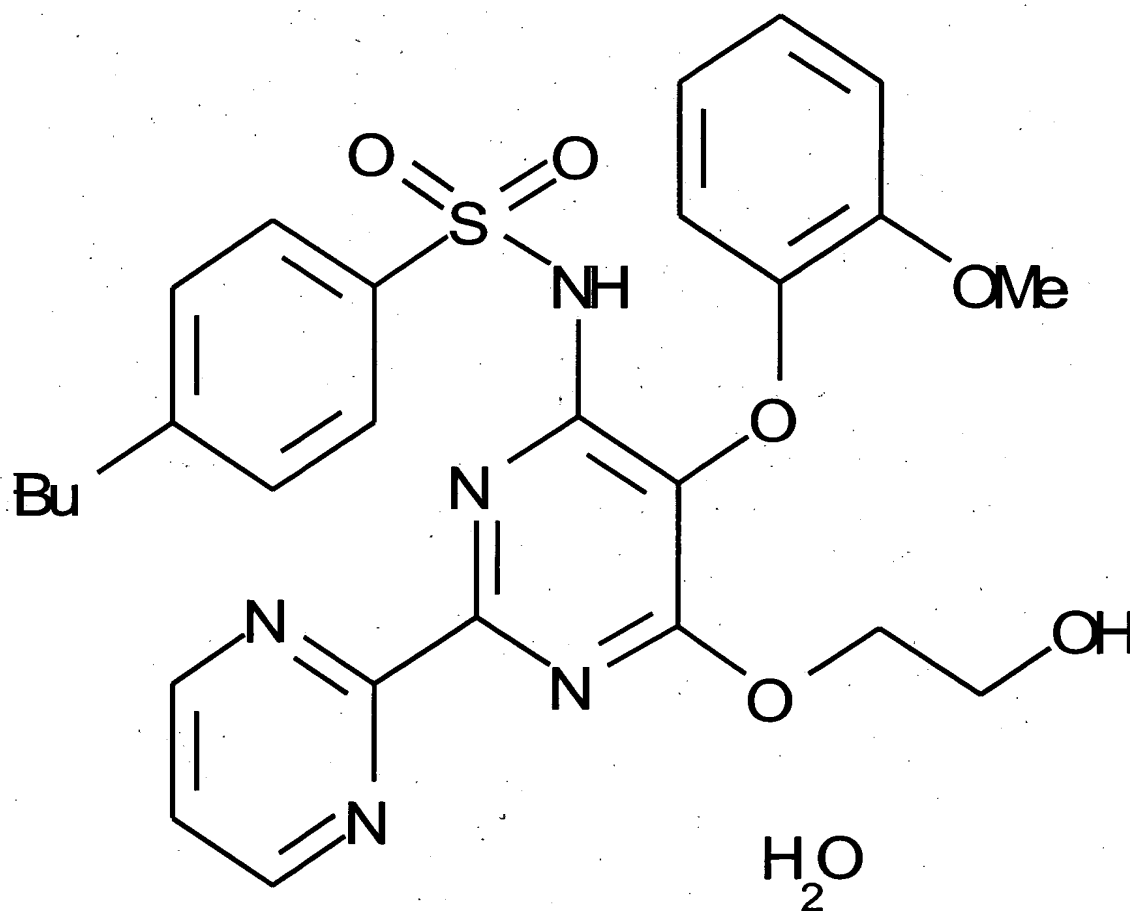


14923

登録:1994/04/01 更新:2002/12/27

bosentan

Roche

ボセンタン; RO-47-0203\*; RO-47-0203/029; Tracleer<sup>(R)</sup>C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O:569.64

p- tert- butyl- N- [6- (2- hydroxyethoxy)- 5- (o- methoxyphenoxy)- 2- (2- pyrimidinyl)- 4- pyrimidinyl]benzenesulfonamide monohydrate

薬理 endothelin ETA antagonist, endothelin ETB antagonist

薬効 循環器官用薬(その他)(219.99), 血圧降下剤(214.00), 呼吸器官用薬(その他)(229.00), 外皮用薬(その他)(269.90)

ATC C1D, C2A2, D11A, R7X, L1X9, N7X

CAS 157212-55-0, 147536-97-8

PAT EP 526708, EP 713875, JP 93 222003, US 4292740, WO 97 9318

最高ステージ 発売済

---

## 【国内開発状況】

### [医薬品分類] 開発ステージ

開発会社 / 適応 / 剤型 / 商品名[販売会社] / オープン指定  
ステージ履歴

---

### [新有効成分] Phase I

アクテリオンジャパン/ 肺高血圧症/ / /

ステージ履歴 Phase I 2001/12(登録:2001/12/04 更新:2001/12/04)

### [新効能] 臨床準備中

アクテリオンジャパン/ 慢性心不全/ / /

ステージ履歴 (登録:2001/12/04 更新:2001/12/04)

### [新有効成分] 前臨床(中止)

中外/ クモ膜下出血後の脳血管れん縮、腎虚血/ 経口剤/ /

ステージ履歴 前臨床 1994/04, 前臨床(中止) 2000/09(登録:1994/04/01 更新:2002/10/01)

## 【海外開発状況】

登録:1994/12/01 更新:2002/11/20

剤型 : 錠, 静注

適応

国 開発ステージ/ 開発会社/ 商品名[販売会社]

---

#### うっ血性心不全

- AU Phase III/ Actelion, Genentech/ Tracleer[Actelion]
- CH Phase III(Suspended)/ Roche/ Tracleer
- CH Phase III/ Actelion/ Tracleer
- GB Preclinical(Suspended)/ Roche/
- US Phase III/ Actelion, Genentech/ Tracleer[Actelion]

#### クモ膜下出血

- CH Phase I(Suspended)/ Roche/

#### 炎症性腸疾患

- CA Preclinical(Suspended)/ Roche/

#### 強皮症

- CH Clinical/ Actelion/ Tracleer

#### 転移性メラノーマ

- CH Preparation for Clinical/ Actelion/

#### 特発性肺線維症

- CH Phase II/ Actelion/

#### 肺高血圧症

- AU Pre-registration/ Actelion/ Tracleer
- CA Launched/ Actelion/ Tracleer[Actelion]
- CH Launched/ Actelion/ Tracleer
- EU Launched/ Actelion/ Tracleer
- US Launched/ Actelion, Genentech/ Tracleer[Actelion]

#### 本態性高血圧症

- CH Phase II(Suspended)/ Roche/

#### 【概略】

##### 概要

bosentanは、非ペプチド性エンドセリンET<sub>A</sub>およびET<sub>B</sub>受容体拮抗薬である。

海外では、クモ膜下出血、うっ血性心不全 (Marketletter 1997/12/01)、高血圧症および炎症性腸疾患の適応で開発が行われていた。しかし、Phase III 試験 (REACH-1) において、本剤投与により用量関連性のトランスアミナーゼ値の上昇が認められたため、開発は中断された。

その後、スイス Actelion社が慢性うっ血性心不全の適応で開発を再開した。

肺高血圧を適応とした16週間のPhase III 試験で、本剤125mg/日投与群では11%、250mg/日投与群では16%の歩行距離改善がみられた (The Pink Sheet 2001/08/13, p24)。

重度の慢性心不全患者を対象としたPhase III 試験では、2つのプライマリーエンドポイントを達成できなかった。

肺高血圧症の適応で、錠剤がアメリカで2000年11月17日に申請、同年10月にオーファンドラッグに指定され、2001年11月20日に承認された (The Pink Sheet 2001/11/26, p4)。ヨーロッパでもオーファンドラッグに指定され (Scrip 2001/03/07, p24)、2001年に申請 (Pharma Marketletter 2001/09/24, p18)、2002年5月に承認された。

また、小児肺高血圧症や、肺高血圧症を適応としたepoprostenolとの併用療法でも試験が行われている (The Pink Sheet 2001/08/20, p11)。強皮症 (Pharma Marketletter 2002/04/01, p28)、特発性肺線維症および転移性メラノーマを適応とした開発も行われている (Pharma Marketletter 2002/06/10, p25)。

指潰瘍歴のある強皮症患者122例を対象とした試験で、本剤はプラセボに比して有意に新たな指潰瘍の発生を抑制した (Scrip 2002/08/21, p22)。

国内では、当初、日本ロシュ (現 中外製薬) がクモ膜下出血後の脳血管れん縮および腎虚血での適応で開発していた (ミクス 1996/03)。その後、アクテリオンファーマシューティカルズジャパンにより肺高血圧症の適応でブリッジングスタディを活用して開発されることとなった。2002年12月26日の薬事分科会において、肺動脈性肺高血圧症の適応でオーファンドラッグに指定することが了承された。

さらに、慢性心不全の適応でも開発されている (日刊薬業 2001/11/30)。

## 市場・提携

1998年11月5日にActelion社にライセンス供与された。

2000年12月14日、A社とGenentech社は本剤の心不全の適応についてアメリカで共同開発および販売を行うことで合意した。G社が共同販売促進のオプション権を行使するためには、心不全を適応としたPhase III 試験でプライマリーエンドポイントの達成が条件となっていたが達成できなかったため、G社は共同販売促進を行えなくなった。

アメリカでは、4社でディストリビューションを行うこととなった (The Pink Sheet 2001/12/10, p26)。

海外では、心不全の適応で2003年前半の上市が見込まれている (日経産業 2000/10/20)。アメリカでは、肺高血圧症の適応で2001年12月に上市された。同適応で、ドイツでは2002年6月に上市された (Pharma Marketletter 2002/06/10, p28)。

国内では、肺高血圧症の適応で2003年中の上市が計画されている (日刊薬業 2001/11/30)。

## 【国内開発抄録】

### 【新有効成分】

## その他の文献

### <前臨床>

- ・ エンドセリン受容体拮抗薬ーボセンタンは、ラット急性胃粘膜障害モデルにおける粘膜障害を抑制するー / 第68回日本薬理学会総会要旨 : No.S36-5, 1995年3月, 名古屋。

## 【海外開発抄録】

### 非臨床

本剤は、摘出ラット大動脈(ETA)のET-1誘発収縮およびラット気管のsarafotoxin S6c(ET<sub>B</sub>)誘発収縮を競合的に遮断し、pA<sub>2</sub>はそれぞれ7.2、6.0であった。in vivoで、ラットにおける本剤1~30mg/kgのpo投与および0.3~100mg/kgのiv投与は、大量のET-1に対する昇圧反応を抑制し、長時間の作用持続時間を示した。本剤はBPに影響を及ぼさなかった<sup>1)</sup>。

ラット腸間膜内皮露出動脈において、本剤10<sup>-7</sup>~10<sup>-5</sup>Mは濃度依存性に、エンドセリン-1(ET-1)誘発の二相性血管収縮の両相を抑制した。特異的ET<sub>A</sub>受容体拮抗剤であるFR-139317は第2相のみに影響を及ぼした。本剤10<sup>-5</sup>Mはnorepinephrineによって1/2~最大収縮させた無傷内皮動脈におけるET-3誘発の弛緩を抑制したが、同濃度のFR-139317は抑制しなかった。老齢SHR(自然発症高血圧ラット)の腎動脈において、ET-1誘発収縮は、本剤10<sup>-5</sup>Mによって完全に拮抗されたが、FR-139317によっては拮抗されなかった<sup>2)</sup>。

ラット摘出心を用いた別の試験において、本剤は左室圧、LVdP/dt<sub>max</sub>、および心筋虚血および再灌流後の冠動脈血流量の回復を改善した。虚血/再灌流終了時点における内皮依存性血管拡張反応は本剤で処理した心臓では保持されたが、溶媒で処理した対照心では保持されず、本剤処理心のLV梗塞サイズは溶媒処理心に比べて有意に縮小していた<sup>3)</sup>。本剤はまた、ブタ心筋虚血/再灌流モデルにおいて、心筋損傷に対し明らかに保護作用を示し、再灌流領域への血流を改善した<sup>4)</sup>。ラット心筋虚血/浮腫モデルで、本剤は、ST上昇およびアルブミン血管外遊出の抑制において特異的ET<sub>A</sub>拮抗剤であるFR-139317より有効であった<sup>5)</sup>。

本剤100mg/kg/dayのpo投与およびL-arginine 250mg/kg/dayのip投与は、cyclosporin誘発高血圧ラットのSBPを正常血圧ラットのレベルまで低下させた。L-arginineは正常血圧ラットのBPも低下させたが、本剤は影響を及ぼさなかった<sup>6)</sup>。

DOCA-塩高血圧ラットに本剤(100mg/kg/day)を6週間投与すると、BPはほとんど低下しなかったが、心肥大と血管周囲/心内膜下の線維症は有意に軽減された(非投与対照群に対していずれもp<0.05)。Enalapril(3mg/kg/day)は、BPおよび血管周囲線維症に効果を示さなかったが、非投与対照群に比べて心内膜下線維症を有意に軽減した(p<0.05)。Mibefradil(30mg/kg/day)はBPを有意に低下させ(p<0.001)、高血圧による心リモデリングをほとんど抑制した<sup>7)</sup>。

脳卒中易発性SHRおよびDOCA-塩高血圧ラットにおいて、本剤はBPを低下させた。本剤はまた、末梢血管抵抗およびLV肥大を軽減した<sup>8)</sup>。

麻酔下の腎性高血圧イヌ8匹において、本剤の3mg/kg ivボース投与+7mg/kg/hr iv注入は、投与前値に比して血漿中ET-1濃度を30倍増加させた(p=0.0001)。本剤は、本モデルにおいてLV収縮期圧、平均大動脈圧(AOP)、LVEDPおよび左心房圧を有意に低下させた。平均AOPは、本剤を投与した正常血圧イヌにおいても低下したが、その程度は小さかった(高血圧イヌに対してp=0.0002)<sup>9)</sup>。

麻酔イヌに本剤を4種類の累積用量で(0.1mg/kgのボース投与+0.23mg/kg/hrの30分間注入、

0.3mg/kg+0.7mg/kg/hr、1mg/kg+2.33mg/kg/hr、3mg/kg+7mg/kg/hr)投与すると、用量依存性にBPは低下した。覚醒イヌにおいても、本剤(0.3mg/kg+0.7mg/kg/hr、3mg/kg+7mg/kg/hr)は同様に、用量依存性に収縮期および拡張期AOPを低下させた。本剤は、末梢血管拡張により腎性高血圧を有効にコントロールすると思われる<sup>10)</sup>。

ラットの冠動脈結紮慢性心不全モデルおよび偽手術対照群において、本剤100mg/kgはMAPを持続的に低下させた。本剤100mg/kgとcilazapril 10mg/kgを併用すると、いずれかの薬剤の単独投与より有意に大きなMAPの低下を生じた<sup>11)</sup>。

慢性心不全イヌに本剤10mg/kgをiv投与すると、投与前値に比べてLVEDPは有意に低下し、LVdP/dtおよびLV内径短縮率を有意に増大した<sup>12)</sup>。

streptozotocin誘発糖尿病を有する雄性Wistarラットに本剤100mg/kg/dayを5~6週間po投与した。その結果、未治療糖尿病ラットに比べて運動神経伝導速度が改善された(39.7対36.6m/sec)が、しかし非糖尿病ラットの値(42.7m/sec)よりは依然低値であった。未治療糖尿病ラットにおける坐骨神経速度は非糖尿病ラットの値の49%であった。本剤投与ラットでは75%であった。本剤は、糖尿病ラットにおけるエンドセリン-1誘発の低血圧および頻拍を有意に抑制したが、その後の高血圧は影響されなかった。本剤10mg/kgのiv投与は、非糖尿病ラットおよび糖尿病ラットの両者において、神経Doppler速度と動脈圧の一過性の増加ならびにHRの一過性の減少を生じた<sup>13)</sup>。

トリニトロベンゼンスルホン酸の直腸内注入により実験的に作成した潰瘍性ラットにおいて、本剤(10~60mg/kg、po)による前処置および1日1回、5日間投与は、結腸傷害スコアおよびミエロペルオキシダーゼ活性を用量依存的に抑制した。この効果は30および60mg/kgの用量を投与時に顕著であった(対照群に対して $p \leq 0.05$ )。大腸炎誘発後に本剤を投与した時、60mg/kgの用量で顕著な防御作用を示した(対照群に対して $p \leq 0.05$ )<sup>14)</sup>。

## 臨床

軽度~中等度の高血圧患者57例を対象にした無作為化二重盲検パラレル試験において、本剤2000mgおよびenalapril 20mgを単回経口投与したところ、DBPは投与前値に比して有意に低下した( $p < 0.01$  および  $p < 0.001$ )。本剤はSBPにほとんど影響を及ぼさなかったが、HR( $p < 0.01$ )およびET-1レベルは有意に増大した。アルドステロン値およびPRA値には変化はみられなかった<sup>15)</sup>。

重篤な肺高血圧患者32例を対象とし、本剤を最低12週間経口投与した場合の有効性および安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照試験において評価した。本剤(1日2回投与)は、62.5mg/回を4週間投与後、125mg/回とした。プライマリーエンドポイントの運動能力の変化について、6分間の歩行距離はベースライン時と比較して12週間後には、本剤投与群で70mまで改善されたが、プラセボ投与群では6m悪化した(76mの差、 $p = 0.021$ )。この改善は、少なくとも20週維持された。また、心係数はプラセボ投与群よりも本剤投与群の方が $1.0 \text{ l/min/m}^2$ 大きく上昇した( $p < 0.0001$ )。肺血管抵抗は、本剤投与群では $223 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ 減少したが、プラセボ投与群では $191 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ 増加した(-415の差、 $p = 0.0002$ )。本剤投与群では、Borg指数のレベルが低下しWHO機能分類が改善された。臨床的な悪化により中止した3例は、すべてプラセボ投与群であった( $p = 0.033$ )。有害事象の件数および種類には、両群で差はみられなかった<sup>16)</sup>。

本剤のプラセボ対照二重盲検試験であるBREATHE-1試験を、WHO分類III、IVの肺高血圧症を対象に実施したが、登録症例のうち13施設85症例について心エコー・ドプラ法による心機能解析を行った。84%の症例は原発性肺高血圧症で、29例にプラセボ、56症例に本剤62.5mgまたは125mgを1日2回投与した。投与前と投与16週後に6分間の歩行試験と心エコー試験を実施した。投与前の臨床症状、血行動態および心エコーによる心機能は本剤投与群、プラセボ投与群間に差はなかった。16週後に

本剤投与群はプラセボ投与群に比べ歩行距離を37m延長し( $p=0.036$ )、僧房弁流入部および左室流出部の瞬時血流速の時間積分値を改善、心係数を $0.4 \text{ l/min/m}^2$ 増加させた( $p=0.007$ )<sup>17)</sup>。

軽度～中等度の本態性高血圧症患者293例に本剤100mg1日1回、500mg1日1回、1000mg1日1回、1000mg1日2回、enalapril (20mg) 1日1回またはプラセボを平均25.9～27.6日間経口投与した。本剤500、2000mg/日およびenalapril群ではプラセボ群に比して座位DBPの有意な低下がみられた。また、本剤500、1000、2000mg/日およびenalapril群ではプラセボ群に比して座位SBPの有意な低下がみられた<sup>18)</sup>。

ACE阻害薬、利尿剤およびdigoxinによる標準的治療を受けたうつ血性心不全患者6例に本剤1g/日を2週間経口投与したところ、投与前値に比してPCWP、RAPおよびBPの低下およびCIおよびSVIの増加が認められた。本剤の耐受性は良好で、HRに変化はみられなかった。投与第1日目よりも第14日目において、改善効果は増大していたが、これはACE阻害剤、digoxinおよび利尿剤との併用によるものと判断された<sup>19),20)</sup>。うつ血性心不全(CHF)患者24例を対象とした無作為二重盲検試験において、プラセボまたは本剤(100mg、15分間静注→60分後に200mg、15分間静注)を投与した。本剤はMAP、SVR、PCWPおよび右心房圧を有意に低下させ、心係数を有意に上昇させた。HRは影響を受けなかった<sup>21)</sup>。

#### 引用文献

- 1) Meet Report Cardiovasc 3: 11-2, No.2, 1994.
- 2) Hypertension 24: 403, Sep 1994.
- 3) Eur J Pharmacol 283: 161-8, Sep 1995.
- 4) Cardiovasc Res 29: 805-12, Jun 1995.
- 5) Br J Pharmacol 116: 1745-50, Sep 1995.
- 6) 7th Eur Meet Hypertens, Milan: 17, Jun 1995.
- 7) Cardiovasc Res 31: 287-95, Feb 1996.
- 8) J Pharmacol Exp Ther 270: 228-35, Jul 1994.
- 9) Acta Cardiol 49: 498-9, No.6, 1994.
- 10) Acta Cardiol 51: 92, Feb 1996.
- 11) Circulat 90: 2510-8, Nov 1994.
- 12) 1st Int Meet Working Group Heart Failure: 50, Apr 1995.
- 13) Br J Pharmacol 115: 373-9, May 1995.
- 14) Eur J Pharmacol 309: 261-9, Aug 1996.
- 15) 7th Eur Meet Hypertens, Milan: 170, Jun 1995.
- 16) Channick RN, Simonneau G, Rubin LJ, et al. / Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. / Lancet 358: 1119-23, Oct 2001.
- 17) Galie N, Hinderliter AL, Channick R, et al. / Effects of the oral endothelin receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. / 51st ACC, Atlanta: Abs 1081-80, Mar 2002.

- 18) Krum H, Viskoper RJ, Bosentan Hypertension Investigators, et al. / The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. / New England J Medicine 338: 784-90, Mar 1998.
- 19) 6th Int Symp Cardiovasc Pharmacother: A36, Feb 1996.
- 20) Eur J Clin Invest 26(Suppl 1): 51, 1996.
- 21) J Am Coll Cardiol (Spec issue): 296, Feb 1995.